Dossier d'information Euro Pharmat
DISPOSITIF MEDICAL

Remarque : Selon le dispositif médical (DM) concerné, ce dossier concernera une référence, un type ou une famille de DM

1. Renseignements administratifs concernant l'entreprise		***En date du : 05/12/2003***
1.1	**Nom : Johnson & Johnson Wound Management, une division d'ETHICON SAS.**	
1.2	**Adresse complète :** **1, rue Camille Desmoulins-TSA 10004 –92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9**	**Tel: 01 55 00 25 10 Fax : 01 55 00 28 60** **e-mail :** **Site internet :**
1.3	**Statut:** Distributeur / Fabricant/ Mandataire **1.1.1.1 Distributeur**	Préciser les coordonnées du fabricant ou du mandataire, le cas échéant : **Cf document GAMME Wound Management**
1.4	**Certification du Système Qualité :** Séries ISO 9000 et EN 46000 **Organisme certificateur :** Date d'obtention ou dernier renouvellement :	**1.1.1.2 ISO 9001- EN 46001 -** **1.1.1.2.1.1.1 BSI 0086** **1.1.1.2.1.1.2 05/11/2001**
1.5	**Coordonnées du correspondant matériovigilance:** **Mme Pascale Brunel**	**Tel : 01 55 00 20 78** **Fax : 01 55 00 28 34** **e-mail : pbrunel@jnjfr.jnj.com**

2. Informations sur dispositif ou équipement	
2.1	**Dénomination commune :** selon la nomenclature d'Europharmat® **Matrice à effet anti-protéase**
2.2	**Nom commercial :** **PROMOGRAN®**
2.3	**Références Catalogue** : peut être relié au point 8 : selon fiche technique
2.4	**Descriptif du dispositif (avec photo, schéma, dimensions, volume, …) :** Idem : peut être relié au point 8 : selon fiche technique.
2.5	**Code LPP (ex TIPS* si applicable) : NA** * « produits et prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L 165-1
2.6	**Classe du DM : III** **Directive de l'UE applicable : 93/42/CEE** **Selon Annexe n° II** **Numéro de l'organisme notifié : BSI0086** **Date de première mise sur le marché dans l'UE : Juin 2001**
2.7	**Inscription selon la nomenclature CMP : 18.31**
2.8	**Conditionnement / Emballages :** UCD : (Unité de commande) : **M772028 : 4 X 10 unités : 28 cm2** **M772123 : 4 X 10 unités : 123 cm2** CDT : (Multiple de l'UCD) : **NA** QML : (Quantité minimale de livraison) : **M772028 : 4 X 10 unités : 28 cm2** **M772123 : 4 X 10 unités : 123 cm2**
2.9	**Etiquetage :** copie (fac-similé) du modèle d'étiquetage sur : UCD: **Cf modèles joints au dossier** CDT : **NA** QML **Cf modèles joints au dossier**
2.10	**Dispositifs et accessoires associés à lister**. (en cas de consommables captifs notamment)

	NA

2.11	<u>**Composition du dispositif et Accessoires**</u> **:** Principaux composants : Composé lyophilisé stérile contenant 45% de Cellulose Oxydée Régénérée (COR) et 55% de collagène. L'organisme du patient dégrade entièrement le collagène et la Cellulose Oxydée Régénérée (COR). Pour les composants susceptibles d'entrer en contact avec le patient et/ou les produits administrés, précisions complémentaires : ✓ Présence/Absence de latex : **NON** ✓ Présence/Absence de DHP (DiheptilPhtalate) ✓ Présence/Absence de produit d'origine animale ou biologique (nature, …) : **Présence de Collagène d'origine animale : PROMOGRAN® a reçu un avis favorable par le Groupe d'Expert sur la Sécurité Microbiologique des Dispositifs Médicaux (Liste disponible auprès de l'AFSSaPS, mise à jour du 11/12/2001)** ***Cf* Certificat joint**

3. Procédé de stérilisation_:	
	<u>**Mode de stérilisation du dispositif**</u> : **Irradiation Gamma**

4. Conditions de conservation et de stockage	
	Conditions normales de conservation & de stockage : Précautions particulières : **Respecter les indications mentionnées dans la notice d'utilisation** Durée de la validité du produit : **2 ans lorsque le produit est stocké à 25°C ou en dessous** Présence d'indicateurs de température s'il y a lieu : **NA**

5. Sécurité d'utilisation	
5.1	<u>**Sécurité technique**</u> : ***Cf* Notice d'utilisation ci-jointe**
5.2	<u>**Sécurité biologique (s'il y a lieu)**</u> **:** **Présence de Collagène d'origine animale : PROMOGRAN® a reçu un avis favorable par le Groupe d'Expert sur la Sécurité Microbiologique des Dispositifs Médicaux (Liste disponible auprès de l'AFSSaPS, mise à jour du 11/12/2001) cf certificat joint**

6. Conseils d'utilisation	
6.1	<u>**Mode d'emploi**</u> **:** ***Cf* Notice d'utilisation ci-jointe**
6.2	<u>**Indications**</u> : (destination marquage CE) La matrice PROMOGRAN* est indiquée pour le traitement de toutes les plaies nécessitant une cicatrisation dirigée, exemptes de tissus nécrosés : • ulcères diabétiques • ulcères veineux • escarres de décubitus • ulcères d'étiologies vasculaires mixtes • plaies traumatiques et post-chirurgicales
6.3	<u>**Précautions d'emploi**</u> **:** **Mise en garde** La suspicion d'une infection au cours du traitement doit entraîner l'utilisation d'un traitement anti-infectieux local adapté comme le Pansement au Charbon Activé et Argent ACTISORB* PLUS 25 et/ou l'instauration d'une antibiothérapie systémique sur avis médical. Aucune question relative à l'innocuité n'a été soulevée à ce jour. ***Cf* Notice d'utilisation ci-jointe**
6.4	<u>**Contre- Indications :**</u>

La matrice PROMOGRAN* est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un de ses composants: COR et collagène. Le moindre signe de sensibilité à l'un des composants impose l'arrêt du traitement.

Cf Notice d'utilisation ci-jointe

7. Informations complémentaires sur le produit

A : Etudes Cliniques :

Aujourd'hui deux études ont été réalisées avec PROMOGRAN® sur des plaies chroniques :

a) **étude française contrôlée, randomisée comparant les stratégies « PROMOGRAN® + pansement gras + contention » à « pansement gras + contention » dans l'ulcère veineux sur 73 patients**

Cf annexe I: *- Vin F, Téot L, Meaume S. "The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. Journal of Wound Care 2002, vol 11, n°9 : 335-341".*
- « Les propriétés cicatrisantes de PROMOGRAN® dans les ulcères veineux de la jambe », F. Vin, L. Teot, S. Meaume, Plébologie 2003, 56, n°1, 77-86.

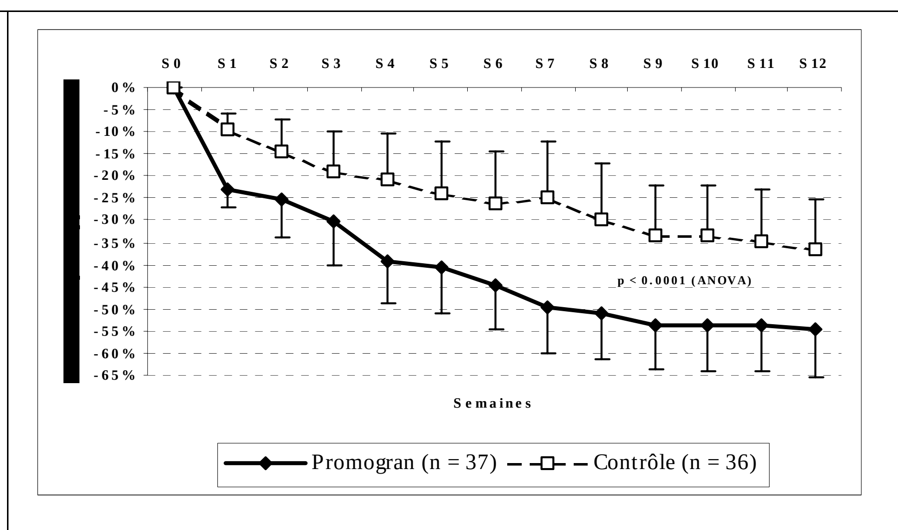
Description : Une étude française randomisée et réalisée dans le traitement de l'ulcère veineux (73 patients inclus et suivis sur 12 semaines) a comparé la stratégie « PROMOGRAN® + pansement gras + contention » à la stratégie classique « pansement gras + contention ».

Le pansement gras utilisé était ADAPTIC®, **remboursé dans l'indication « ulcères »** (code 104A05.52 « pansements vaselinés »).

Résultats : Cette étude a clairement mis en évidence, un **effet additionnel de PROMOGRAN® sur la cicatrisation,** en complément de la contention. Cet effet se traduit tout d'abord par un **nombre plus important d'ulcères cicatrisés** (non significatif) dans le groupe PROMOGRAN® : 49% des patients du groupe PROMOGRAN® (18/37) ont cicatrisé contre seulement 33% du groupe contrôle (12/36).

Cet effet additionnel de PROMOGRAN® se traduit aussi, par rapport au traitement usuel (pansement gras + contention), par une **réduction très significative de la taille de l'ulcère** :

à 12 semaines, par rapport à la taille à l'inclusion, la surface de la plaie avait diminué en moyenne de 54,4% dans le groupe PROMOGRAN® contre seulement 36,5% dans le groupe contrôle ($p<0{,}001$). Cet effet est rapide. Il apparaît dès la première semaine, comme le montre le graphique ci-après.



Evolution planimétrique sur 12 semaines (moyenne ± ESM)

De plus, une analyse post hoc a été réalisée au cours de laquelle les **photos des plaies ont été étudiées en aveugle par deux médecins experts** et classées en termes de « cicatrisation », « amélioration », « stagnation », « aggravation ». Il ressort de cette analyse que **l'ulcère était cicatrisé ou considéré comme amélioré à la dernière évaluation dans 63% des observations sous PROMOGRAN® contre 42% dans le groupe contrôle**. Cette différence de 20% en faveur de PROMOGRAN® est significative au seuil de 10% (p = 0,0797).

Par ailleurs, **la tolérance locale et l'acceptabilité de PROMOGRAN® ont été excellentes** et la réalisation pratique des soins locaux a été aussi simple avec ce dispositif que ceux effectués dans le groupe contrôle.

Dans ces conditions, on peut conclure à un rapport bénéfice/risque très hautement favorable pour PROMOGRAN® dans la prise en charge de ce type de plaies chroniques.

b) étude américaine comparant les stratégies « PROMOGRAN® » à « compresses humidifiées » dans le traitement des lésions du pied diabétique sur 276 patients.

Cf annexe II

51 patients (37,0%) du groupe PROMOGRAN® avaient totalement cicatrisé contre 39 (28,3%) dans le groupe contrôle, soit une augmentation relative de 31% du nombre de patients ayant totalement cicatrisé.

c) analyse combinée des deux études

Cette analyse montre que le taux de cicatrisation à 12 semaines est **significativement supérieur** (p=0,05) avec une stratégie thérapeutique incluant PROMOGRAN® par rapport à une stratégie contrôle n'incluant pas ce dispositif. En termes de chance relative de **cicatrisation complète**, celle-ci est **augmentée de 34% quand PROMOGRAN® est utilisé** dans le traitement de plaies chroniques non ischémiques des membres inférieurs.

B : Données expérimentales et mécanismes d'ACTION DE PROMOGRAN®

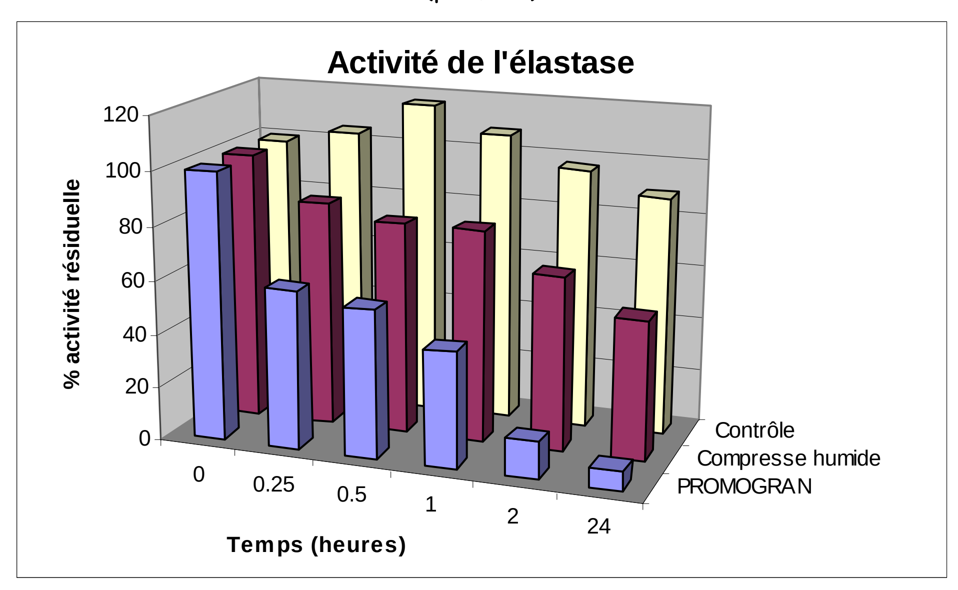
PROMOGRAN® est une matrice constituée de collagène bovin « prion-free » et de cellulose oxydée régénérée (OCR). Plusieurs travaux conduits in vitro et in vivo sur des modèles animaux ont permis de préciser son mécanisme d'action.

1.PROMOGRAN® et protéases :
*voir annexe III: B. Cullen et al. « Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers." Wound Repair Regen 2002;**10**(1):16-25.*

L'action de la matrice PROMOGRAN® sur les activités des protéinases : élastase neutrophile, plasmine et métalloprotéinases matricielles a été étudiée à partir d'exsudats de plaies d'origine diabétique et a été comparée à l'action d'une compresse de gaze simple

1.1 Réduction de l'activité de l'élastase

- Une activité de l'élastase neutrophile de niveau supérieur au niveau minimal requis a été décelée dans 8 échantillons d'exsudat (contrôles) sur 9.
- L'activité de l'élastase décelée s'est révélée relativement stable pendant une période d'essai de 24 heures, avec une baisse de 15% seulement de l'activité.
- Lors d'une incubation réalisée avec PROMOGRAN® cette activité s'est toutefois considérablement réduite, avec une activité résiduelle de 59% seulement après 15 minutes et de 14% au bout de 2 heures. Cet effet s'est maintenu pendant le restant de la période d'essai (24heures), et seulement 7% de l'activité initiale a été observée au bout de 24 heures. Cette réduction de l'activité était significativement différente de celle observée sur les échantillons contrôles (p=0,003).
- Avec la compresse de gaze la réduction de I'activité de l'élastase a été minime avec une activité résiduelle de 79% décelée après 1 heure et de 52% au bout de 24 heures. Cette réduction de I'activité n'était pas significativement différente de celle observée sur les échantillons contrôles (p=0,212).



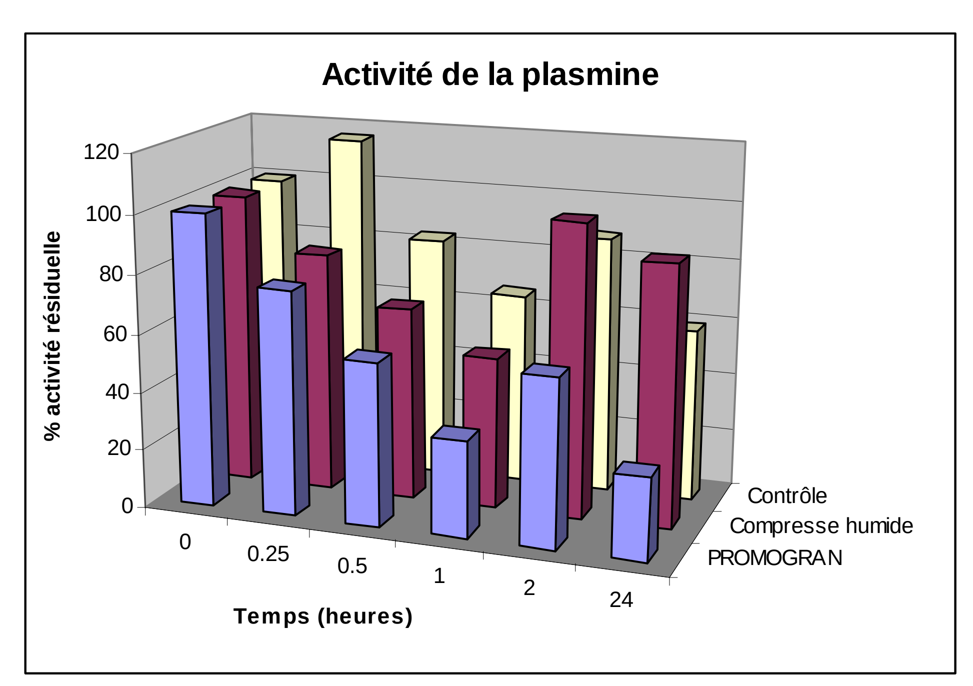
CONCLUSION : Ce résultat montre que PROMOGRAN® réduit de manière spécifique l'activité de l'élastase dans l'exsudat de plaies d'origine diabétique.

1.2 Réduction de l'activité de la plasmine

- Une activité de la plasmine a été décelée dans tous les échantillons d'exsudat de plaies d'origine diabétique. La plasmine s'est révélée cependant moins stable que l'élastase, avec une activité enzymatique réduite de 59% pendant la période d'essai de 24 heures.
- Toutefois, PROMOGRAN® permet de réduire cette activité avec une diminution de 77% au bout d'une heure, réduction d'activité maintenue pendant toute la période d'essai de 24 heures (la différence est significative par rapport aux échantillons de

références : p=0,024)

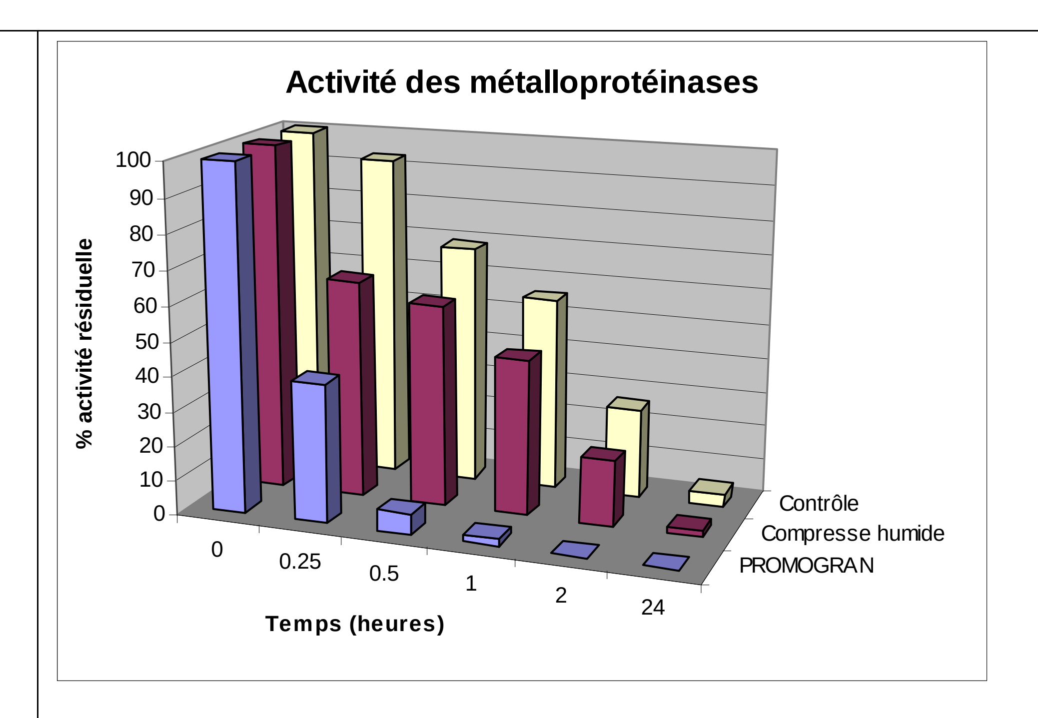
- En revanche, aucune différence n'a été observée entre les échantillons de référence et ceux de compresse de gaze (p=0,616).



<u>CONCLUSION</u> : Ce résultat suggère que PROMOGRAN® réduit de manière spécifique l'activité de la plasmine dans l'exsudat de plaies d'origine diabétique.

1.3 Réduction de l'activité des métalloprotéinases (MMPs).

- L'activité combinée des MMPs a été mesurée par fluorométrie.
- Dans les échantillons contrôles d'exsudat cette activité a diminué de plus de 95% au cours de la période d'essai de 24 heures, démontrant ainsi l'instabilité de cette catégorie d'enzymes.
- En présence de PROMOGRAN® l'activité résiduelle a été réduite à 6% en l'espace de 30 minutes à une température de 37°C et est demeurée négligeable au cours des 24 heures qui ont suivi.
- L'incubation d'exsudats avec la compresse de gaze n'a révélé aucune différence significative par rapport aux valeurs contrôles.



CONCLUSION : Ceci suggère que la capacité de désactiver les MMPs est spécifique à PROMOGRAN®.

1.4 Pouvoir liant de PROMOGRAN® pour les métalloproteinases matricielles (MMPs)

Afin d'examiner la capacité de PROMOGRAN® à lier les métalloprotéinases matricielles, 3 échantillons d'exsudats prélevés sur des plaies et présentant une activité décelable de la gélatinase ont été analysés au moyen de techniques zymographiques. Une période de 2 heures a été choisie pour éviter la dégradation de l'activité enzymatique tout en laissant le temps nécessaire à PROMOGRAN® de lier les protéases. Lorsque ces échantillons ont été incubés en présence de PROMOGRAN®, une réduction significative des MMP-9 et MMP-2 a été observée dans l'exsudat de plaie. Une analyse densitométrique a confirmé cette réduction d'activité.

CONCLUSION : Ces résultats suggèrent ainsi que PROMOGRAN® peut réduire le nombre de métalloprotéinases matricielles présentes dans l'exsudat de plaies d'origine diabétique en liant physiquement ces enzymes.

2. PROMOGRAN® et facteurs de croissance

voir annexe IV: B. Cullen et al., « The role of oxidised regenerated cellulose / collagen in wound repair and its potential mechanism of action", The International Journal of Biochemistry and cell biology - 34 (2002) 1544-1556 - Poster "Mécanisme d'action PROMOGRAN® (1)"

Dans le domaine de la cicatrisation des plaies cutanées, les PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) jouent un rôle primordial. Les PDGF sont des protéines de 30kDa initialement purifiées des granules alpha des plaquettes. Ils sont constitués de 2 sous-unités A et B reliées par des ponts disulfure résultant en différentes isoformes : AA, BB ou AB. Ils sont synthétisés par un grand nombre de cellules parmi lesquelles les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les macrophages. **L'effet principal des PDGF est de stimuler la prolifération et la migration cellulaire, mais ils sont aussi capables d'induire la synthèse de matrice extracellulaire.**

2.1 Liaison et protection des facteurs de croissance

Prestrelski SJ, Fox GM, Arakawa T. Binding of heparin to basic fibroblast growth factor induces a

*conformational change. Arch Biochem Biophys 1992;**293**(2):314-9.*
*Arakawa T, Wen J, Philo JS. Densimetric determination of equilibrium binding of sucrose octasulfate with basic fibroblast growth factor. J Protein Chem 1993;**12**(6):689-93. Volkin DB, Verticelli AM, Marfia KE, Burke CJ, Mach H, Middaugh CR. Sucralfate and soluble sucrose octasulfate bind and stabilize acidic fibroblast growth factor. Biochim Biophys Acta 1993;**1203**(1):18-26. Zhou H, Casas-Finet JR, Heath Coats R, et al. Identification and dynamics of a heparin-binding site in hepatocyte growth factor. Biochemistry 1999;**38**(45):14793-802. Zhu X, Hsu BT, Rees DC. Structural studies of the binding of the anti-ulcer drug sucrose octasulfate to acidic fibroblast growth factor. Structure 1993;**1**(1):27-34.*

PROMOGRAN® lie de façon non covalente (liaisons électrostatiques) divers facteurs de croissance mis en incubation dans un milieu approprié. Ainsi, après incubation d'OCR, dans un milieu physiologique, en présence de PDGF (platelet-derived growth factor), de FGF (fibroblastic growth factor) et de EGF (epithelial growth factor), **90% de ces facteurs de croissance se lient à la cellulose oxydée régénérée**. Cet effet est déjà connu avec d'autres polysaccharides comme, par exemple l'héparine, l'héparine sulfate ou le sucrose octasulfate soluble, polysaccharides qui ont structurellement des similitudes avec la cellulose oxydée régénérée. Ces liaisons avec les facteurs de croissance semblent très spécifiques, entraînant une modification conformationelle du facteur qui le stabilise. Ces polysaccharides joueraient donc un rôle assez similaire à celui bien connu des chaperonines qui stabilisent en les liant les chaînes polypeptidiques d'origine ribosomiale.
Enfin, il a été vérifié que les facteurs de croissance liés à PROMOGRAN® redeviennent biologiquement actifs après relargage.
<u>CONCLUSION</u> : PROMOGRAN® est capable de lier et de protéger les facteurs de croissance de l'effet des métalloprotéinases, puis de les relarguer sur le site, sans dégradation de leur action biologique.

2.2.Rôle du collagène

Toutefois, la quantité des facteurs de croissance liés diminue avec l'augmentation de la concentration en NaCl dans le milieu et l'utilisation de collagène a permis de minimiser ce phénomène. En effet, l'incorporation de collagène à l'OCR pour constituer la matrice PROMOGRAN® permet, après liaison, d'obtenir un relargage quasi-uniforme de PDGF quelle que soit la concentration locale en Na dans un intervalle allant de 0,5 à 1M.

2.3 Effets sur les fibroblastes, facteurs majeurs du processus de réépithélialisation
<u>voir annexe V</u> : - J. Hart et al., « The role of oxidised regenerated cellulose / collagen in wound repair : effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing", The International Journal of Biochemistry and Cell Biology – 34 (2002) 1557-1570.

L'association OCR/ collagène a un **effet positif sur la migration des fibroblastes** dermiques humains. Le nombre de cellules en migration augmente avec la concentration d'OCR/collagène.
De plus, l'association OCR/collagène stimule, in vitro, la prolifération des fibroblastes dermiques humains, cette prolifération étant dépendante de la concentration d'OCR/ collagène.
<u>CONCLUSION</u> : PROMOGRAN® stimule la prolifération des fibroblastes ainsi que leur migration.

2.4 Effet de PROMOGRAN® sur des plaies de souris diabétiques
<u>voir annexe 8</u> : - J. Hart et al., « The role of oxidised regenerated cellulose / collagen in wound repair : effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing", The International Journal of Biochemistry and Cell Biology – 34 (2002) 1557-1570.

Trois groupes de souris ont été étudiés :

	➢ Souris diabétiques traitées avec PROMOGRAN® (n=9) ➢ Souris diabétiques traitées avec RELEASE[1] (n=8) ➢ Souris non-diabétiques traitées avec RELEASE (n=10) Les traitements ont été appliqués les jours 1, 4, 7, 10 et 14. Les animaux ont été sacrifiés le 14ème jour. Résultats : ➢ La cicatrisation la plus rapide a été observée pour le groupe contrôle des souris non-diabétiques. ➢ La cicatrisation la plus lente a été observée pour le groupe contrôle des souris diabétiques. ➢ Les plaies de souris diabétiques traitées par PROMOGRAN® ont présenté un taux de cicatrisation intermédiaire entre celui obtenu pour le groupe contrôle des souris diabétiques et celui des souris non-diabétiques.

8. Liste des annexes au dossier (s'il y a lieu)	
	✓ Etiquetage et étiquette de traçabilité (le cas échéant) ✓ Brochure : **Cf Références bibliographiques** ✓ Notice d'utilisation ✓ Attestation CE de conformité